

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2000年12月14日 (14.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/74683 A1

(51) 国際特許分類7:
43/00, 35/00 // C07D 498/18 A61K 31/537, A61P

(21) 国際出願番号:
PCT/JP00/03273

(22) 国際出願日:
2000年5月22日 (22.05.2000)

(25) 国際出願の言語:
日本語

(26) 国際公開の言語:
日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/159033 1999年6月7日 (07.06.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 藤沢
薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道
修町3丁目4番7号 Osaka (JP).

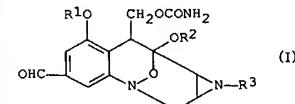
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 宮田 進
(MIYATA, Susumu) [JP/JP]; 〒648-0092 和歌山県橋本市
紀見ヶ丘2-14-3 Wakayama (JP). 直江吉則 (NAOE,
Yoshinori) [JP/JP]; 〒533-0001 大阪府大阪市東淀
川区井高野1-2-3-607 Osaka (JP). 稲見真倫 (INAMI,
Masamichi) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春
日3-5-5-301 Ibaraki (JP). 松本早苗 (MATSUMOTO,
Sanae) [JP/JP]; 〒664-0857 兵庫県伊丹市行基町2-55-3
Hyogo (JP). 川村郁夫 (KAWAMURA, Ikuo) [JP/JP]; 〒
573-0093 大阪府枚方市東中振2-9-1-715 Osaka (JP).

(74) 代理人: 弁理士 田伏英治 (TABUSHI, Eiji); 〒532-
8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品
工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: ANTITUMOR EFFECT POTENTIATORS

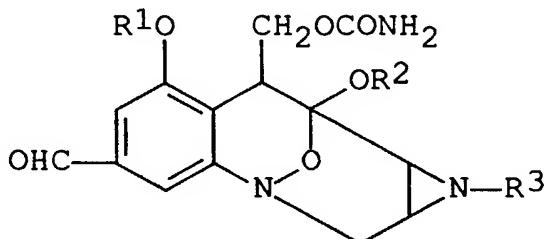
(54) 発明の名称: 抗腫瘍効果増強剤



(57) Abstract: Antitumor effect potentiators which consist of tetracyclic compounds represented by general formula (I) and exert an ability to augment the effects of antitumor agents including 5-fluorouracil when used simultaneously with the agents: wherein R¹ is lower alkyl; and R² and R³ are each lower alkanoyl.

(57) 要約:

化学式 (I)



WO 00/74683 A1

(式中、R¹は低級アルキル基、R²およびR³はそれぞれ低級アルカノイル基を意味する)

で示されるテトラシクロ化合物からなる抗腫瘍効果増強剤であって、5-フルオロウラシルなどの抗腫瘍剤と併用することによりその抗腫瘍効果を増強する。



(81) 指定国(国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

抗腫瘍効果増強剤

技術分野

5 本発明はテトラシクロ化合物からなる抗腫瘍効果増強剤、抗腫瘍効果増強剤としての該化合物の使用、および該化合物を投与することによる抗腫瘍効果増強方法に関する。

さらに詳細には、本発明は5-フルオロウラシル (5-Fluorouracil)、メトトレキセート (Methotrexate)、シトシンアラビノシド (Cytosine arabinoside)、シクロフォスファミド (Cyclophosphamide)、ニムスチニン (Nimustine)、シスプラチン (Cisplatin)、マイトイマイシンC (Mitomycin C)、塩酸イリノテカン (Irinotecan hydrochloride)、ビンデシン (Vindesine)（以下、それぞれを5-FU、MTX、Ara-C、CPM、ACNU、CDDP、MMC、CPT-11、VDSと称す）等の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を顕著に増強させる、テトラシクロ化合物からなる抗腫瘍効果増強剤、抗腫瘍効果増強剤としての該化合物の使用、および該化合物を投与することによる抗腫瘍効果増強方法に関する。

背景技術

20 本発明で使用されるテトラシクロ化合物は既知であり、強い抗腫瘍作用を有することが知られている（特開昭61-10590号公報）。

腫瘍、特に悪性腫瘍の化学療法においては抗腫瘍剤を単独で投与しても所望の抗腫瘍効果が得られることはまれであり、その効果を増大させるために臨床25の場では作用機序の異なった2剤あるいは3剤以上を組み合せた多剤併用療法が行なわれている。この併用療法は、作用機序の異なった抗腫瘍剤を組み合せることにより、1)非感受性細胞集団を減少させる、2)薬剤耐性出現を予防あるいは遅延させる、3)毒性の異なる薬剤の組み合わせにより毒性を分散させる、

など、副作用の軽減や抗腫瘍作用の増強を目的としている。しかしながら作用機序の異なる抗腫瘍剤を漫然と組み合せて併用療法を行なっても必ずしもそれらの抗腫瘍剤の併用による抗腫瘍作用の増強効果が得られるとは限らず、より高い抗腫瘍作用を示す抗腫瘍剤の併用効果の研究がなされている。

5

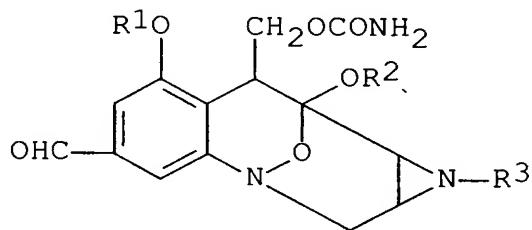
発明の開示

銳意研究の結果、本発明の発明者らはテトラシクロ化合物（I）が既知の抗腫瘍作用に加え、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を顕著に増強する作用をも有することを見い出し、本発明を完成した。

10

本発明の抗腫瘍効果増強作用を有するテトラシクロ化合物は下記の化学式（I）で示される。

15



（式中、R¹は低級アルキル基、R²、およびR³はそれぞれ低級アルカノイル基を意味する）

20

上記定義の具体例およびそれらの好ましい実施態様を以下に述べる。

特に指示のない限り、この明細書に使用される「低級」なる語は、1～6個の炭素原子を意味するものとする。

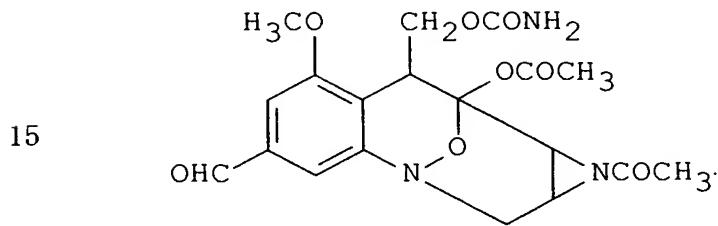
R¹における好適な「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素数1～6個を有するアルキル基が挙げられ、より好ましくはC₁～C₄アルキル基が、特に好ましくはメチル基が挙げられる。

R²およびR³における好適な「低級アルカノイル基」としては、例えば、ホ

ルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の炭素数1～6個を有する脂肪族アシル基等が挙げられ、より好ましくはC₁～C₄アルカノイル基が、特に好ましくはアセチル基が挙げられる。

5 本発明の化学式(I)で示されるテトラシクロ化合物において、不斉炭素原子および二重結合に起因する光学および幾何異性体のような1個以上の立体異性体が存在することがあるが、そのような異性体も本発明の範囲内に包含される。

10 本発明の化学式(I)で示されるテトラシクロ化合物においては、R¹がメチル基であり、R²およびR³がともにアセチル基である、下記の化学構造を有する化合物が最も好ましい。



化学名：1-(アセチル)-8-(カルバモイルオキシメチル)-4-(ホルミル)-6-メトキシ-1,4-オキサ-1,1,1-ジアザテトラシクロ[7.4.1.0^{2,7}.0^{10,12}]テトラデカ-2,4,6-トリエン-9-イル=アセテート(以下FK317物質という)

本発明の抗腫瘍効果増強剤により、その作用が増強される抗腫瘍剤としては、特に限定されないが、好ましくは、本発明のテトラシクロ化合物の抗腫瘍作用とは作用機序の異なる薬物、例えば、5-FU、MTX、Ara-C、CPM、ACNU、CDDP、MMC、CPT-11、VDS等が挙げられ、5-FU、Ara-C、CPM、ACNU、MMC、CPT-11等がより好ましく、特にAra-C、CPM、ACNU等が好ましい。

発明を実施するための最良の形態

本発明の抗腫瘍効果増強剤の投与方法については特に限定はなく、他の抗腫瘍剤との合剤として投与してもよく、また他の抗腫瘍剤と同時または併用投与効果が期待できる程度の時間差であれば別々に投与してもよい。他の抗腫瘍剤と本発明の抗腫瘍効果増強剤との投与量の重量比については、特に限定されないが、好ましくは1:100~100:1、特に好ましくは、1:10~10:1の範囲である。

この発明の抗腫瘍効果増強剤は、ヒトを含む哺乳動物に、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、粉末、トローチ剤、丸剤、軟膏剤、坐剤、注射液、シロップ剤等の慣用の医薬製剤の形で、経口または非経口投与することができるが、より好ましくは非経口投与、最も好ましくは静脈内への注射・点滴により投与することができる。

この発明の抗腫瘍効果増強剤は、例えばスクロース、でん粉、マンニット、ソルビット、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、例えばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、でん粉等の結合剤、例えばでん粉、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルでん粉、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、例えばステアリン酸マグネシウム、エアロシル、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤、例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等の矯味剤、例えば安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定化剤、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁化剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース等の分散剤、例えば水等の希釈剤、例えばカカオバター、白色ワセリン、ポリエチレングリコール

等の基材ワックスのような製剤化に慣用の有機または無機の各種担体を用いる常法によっても製造することができる。

有効成分である化合物（I）の投与量は、併用投与する他の抗腫瘍剤の投与量および／または患者の体重および／または年令ならびに／または疾病の程度5さらには投与経路のような種々の要因によって適宜選択されるが、通常は患者の体表面積あたり $1\text{ mg}/\text{m}^2 \sim 100\text{ mg}/\text{m}^2$ の範囲、好ましくは $5\text{ mg}/\text{m}^2 \sim 50\text{ mg}/\text{m}^2$ の範囲、最も好ましくは $10\text{ mg}/\text{m}^2 \sim 30\text{ mg}/\text{m}^2$ の範囲内で選択される。

発明の効果

10 本発明の抗腫瘍効果増強剤により、抗腫瘍剤の作用が顕著に増強される。

本発明で使用されるテトラシクロ化合物の有用性を示す為に、代表化合物の薬理試験結果を以下に示す。

試験方法 1

15 動物は6～12週令のCDF₁系雌性マウス（体重17.2～24.7g）を1群5～12匹使用した。また、腫瘍細胞の継代にはDBA/2系雌性マウスを使用した。

腫瘍は、L-1210マウス白血病細胞（以下、L-1210と称す）を使用した。DBA/2系マウスの腹腔内で継代維持されたL-1210細胞を採取し、細胞をハンクス氏液で2回洗浄した。トリパンブルー染色により死細胞20を染色し、生細胞数を計数した後、細胞をハンクス氏液で懸濁し、所定の細胞数に調製した。実験には、CDF₁系マウスにL-1210細胞（ 1×10^5 個）を腹腔内に移植した。

試験化合物を腫瘍細胞の移植後翌日より1日1回4日間、マウスの腹腔内に投与25した（1回の投与量：希釈した試験化合物を10ml/kgの割合で投与する）。試験化合物の併用実験では、FK317物質と各種抗腫瘍剤を順時投与した。

抗腫瘍効果はすべてマウスの延命を指標として評価した。

マウスの生存期間は、腫瘍移植後30日あるいは60日間にわたってマウスの生死を観察し、生存日数中間値（以下、MSTと称す）を求め、次式により延命率を算出した。

$$\text{延命率 } [T/C (\%)] = \frac{\text{試験化合物投与群のMST}}{\text{対照群のMST}} \times 100$$

5 併用効果の判定は以下の式により、併用指数（Combination Index）（C. I.）を求め、C. I. > 1を相乗効果、C. I. = 1を相加効果、C. I. < 1の場合、併用効果なしと判定した。

$$C. I. = \frac{FK317 \text{と各種試験化合物との併用群のT/C}[\%] - 100}{(FK317 \text{単独群のT/C}[\%] - 100) + (\text{各種試験化合物単独群のT/C}[\%] - 100)}$$

試験化合物 1

10 MMC、ACNU、MTXは蒸留水で溶解後、生理食塩水で希釈し調製した。
その他の試験化合物は生理食塩水で溶解後、生理食塩水で希釈し調製した。

試験結果 1

結果を表1に示す。

表1 併用による併用効果1 [1群6匹(コントロール群12匹)]

試験化合物	投与量 (各mg/ml)	T/C(%)	C. I.
FK317物質 +5-FU	5+0	156	—
	0+20	181	—
	5+20	>331	>1.69
FK317物質 +Ar-a-C	5+0	156	—
	0+50	156	—
	5+50	>375	>2.46
FK317物質 +CPM	5+0	156	—
	0+50	156	—
	5+50	>375	>2.46
FK317物質 +ACNU	5+0	175	—
	0+5	188	—
	5+5	>375	>1.69
FK317物質 +MTX	5+0	169	—
	0+2.5	156	—
	5+2.5	306	1.65
FK317物質 +CDDP	5+0	169	—
	0+1.25	138	—
	5+1.25	269	1.58
FK317物質 +MMC	5+0	169	—
	0+1.25	125	—
	5+1.25	>300	>2.13

FK317物質と5-FUとの併用は、C. I. が1.69以上であり、相乗効果を示すと判定された。

また、30日生存例が6匹中に3匹認められた。

FK317物質とAra-Cとの併用は、C.I.が2.46以上であり、相乗効果を示すと判定された。

また、30日生存例が6匹中に4匹認められた。

FK317物質とCPMとの併用は、C.I.が2.46以上であり、相乗効果を示すと判定された。

また、30日生存例が6匹中全例に認められた。

FK317物質とACNUとの併用は、C.I.が1.69以上であり、相乗効果を示すと判定された。

また、30日生存例が6匹中全例に認められた。

FK317物質とMTXとの併用は、C.I.が1.65であり、相乗効果を示すと判定された。

また、30日生存例が6匹中に1匹認められた。

FK317物質とCDDPとの併用は、C.I.が1.58であり、相乗効果を示すと判定された。

また、30日生存例が6匹中に2匹認められた。

FK317物質とMMCとの併用は、C.I.が2.13以上であり、相乗効果を示すと判定された。

また、30日生存例が6匹中に3匹認められた。

20 試験方法 2

1. 実験動物

CDF1系雌性マウス(6~9週齢、腫瘍移植時)を1群6~12匹使用した。また、腫瘍の細胞の継代にはDBA/2系雌性マウスを使用した。マウスは室温22~26°Cの動物室で飼育し、水および餌は自由に摂取させた。

25

2. 腫瘍細胞およびその調製

腫瘍はL1210マウス白血病細胞を使用した。DBA/2系マウスの腹腔内で継代維持されたL1210細胞を採取し、細胞をHanks液で洗浄した。Trypan blue dye

exclusion法で生細胞を計数した後、細胞をHanks液で懸濁し所定の細胞数に調製した。実験にはCDF1系マウスにL1210細胞(1×10^6 個)を腹腔内に移植した。

3. 試験化合物投与

5 試験化合物を腫瘍細胞の移植翌日より1日1回4日間、マウスの腹腔内に10 ml/kg (CPT-11:10~20 ml/kg) の容量で投与した。併用実験ではFK317物質の投与後、続けて各種抗癌剤を投与した。

試験化合物 2

10 FK317物質生理食塩水で溶解し、生理食塩水で希釈し調製した。CPT-11およびVDSは生理食塩水で希釈し、調製した。

試験結果 2

結果を表2に示す。

15 なお、延命率およびC. I. は上記試験方法1と同様にして求めた。

表2 併用による併用効果2 [1群6匹(コントロール群12匹)]

試験化合物	投与量 (各mg/ml)	T/C(%)	C. I.
FK317物質 +CPT-11	2.5+0	150	—
	0+12.5	294	—
	2.5+12.5	>375	>1.13
FK317物質 +VDS	5+0	163	—
	0+0.5	138	—
	5+0.5	188	0.88

20 FK317物質とCPT-11との併用はC. I. が1.13以上であり、相乗効果を示すと判定された。また30日生存例が、6例中5例に認められた。

FK 317 物質と VDS との併用は C.I. が 0.88 であったが、FK 317 物質単独投与および VDS 単独投与の場合の 30 日生存例がそれぞれ 6 匹中 0 匹であったのに対し、併用投与の場合、30 日生存例が 6 匹中 1 匹に認められたことから、相加効果の傾向を示すと考えられた。

5

産業上の利用可能性

以上の結果から明らかなように、FK 317 物質は単独の投与において極めて強い抗腫瘍効果を示すばかりでなく、5-FU、MTX、Ara-C、CPM、ACNU、CDDP、MMC、CPT-11、VDS 等の抗腫瘍剤 (5-FU、Ara-C、CPM、ACNU、MMC、CPT-11 等がより好ましく、特に、Ara-C、CPM、ACNU 等が好ましい。) と併用することにより、その抗腫瘍効果をも増強することが判明し、抗腫瘍効果増強剤、抗腫瘍効果増強剤としての該化合物の使用、および該化合物を投与することによる抗腫瘍効果増強方法としても極めて有用である。

15

実施例

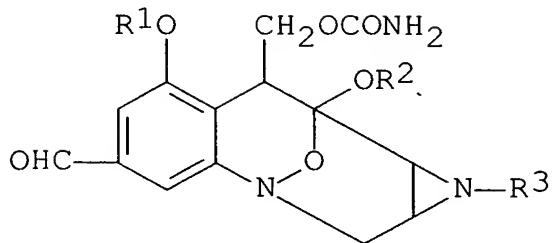
実施例 1

FK 317 物質	20 mg
生理食塩水	4 ml

FK 317 物質 20 mg を生理食塩水 4 ml に溶解・希釈し注射用製剤を得る。

請求の範囲

1. 化学式 (I)



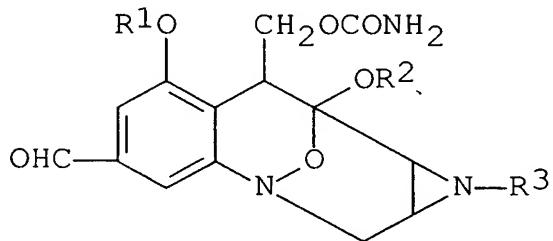
(式中、R¹は低級アルキル基、R²およびR³はそれぞれ低級アルカノイル基を意味する)

10 で示されるテトラシクロ化合物からなる抗腫瘍効果増強剤。

2. 5-フルオロウラシル、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、シクロフォスファミド、ニムスチン、シスプラチニ、マイトマイシンC、塩酸イリノテカンまたはビンデシン等の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強する請求項1に記載の抗腫瘍効果増強剤。

15 3. 化学式 (I) で示される抗腫瘍効果増強剤が、FK317物質である、請求項1または2に記載の抗腫瘍効果増強剤。

4. 腫瘍効果増強剤の製造のための、化学式 (I)



(式中、R¹は低級アルキル基、R²およびR³はそれぞれ低級アルカノイル基を意味する)

25 で示されるテトラシクロ化合物の使用。

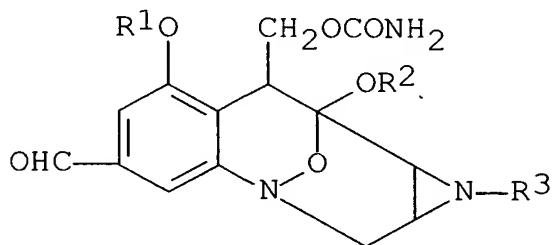
5. 5-フルオロウラシル、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、シクロフォスファミド、ニムスチン、シスプラチニ、マイトマイシンC、塩酸イリノテカンまたはビンデシン等の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強する抗腫瘍効果

増強剤の製造のための請求項 4 に記載の化合物の使用。

6. 化学式 (I) で示される化合物が、 FK 3 1 7 物質である、請求項 4 または 5 に記載の化合物の使用。

7. 抗腫瘍剤と、化学式 (I)

5



10 (式中、R¹は低級アルキル基、R²およびR³はそれぞれ低級アルカノイル基を意味する)

で示されるテトラシクロ化合物を同時または別々に患者に投与することからなる、抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強方法。

8. 抗腫瘍剤が、5-フルオロウラシル、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、シクロフォスファミド、ニムスチン、シスプラチニ、マイトマイシンC、塩酸イリノテカンまたはビンデシン等である請求項 7 に記載の抗腫瘍効果増強方法。

9. 化学式 (I) で示される化合物が、 FK 3 1 7 物質である、請求項 7 または 8 に記載の抗腫瘍効果増強方法。

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/537, A61P43/00, 35/00//C07D498/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K31/537, A61P43/00, 35/00//C07D498/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, 4645765, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 February, 1987 (24.02.87), especially, see Claims; EXAMPLE 51 etc., & EP, 166389, A1 & JP, 61-10590, A	1-6
Y	JP, 64-50820, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 February, 1989 (27.02.89) (Family: none)	1-6
A	WO, 98/18953, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 May, 1998 (07.05.98) & EP, 943689, A1	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 June, 2000 (13.06.00)

Date of mailing of the international search report
20 June, 2000 (20.06.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03273

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 7-9 relates to the invention of a method for treatment of the human body by therapy, in PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K31/537, A61P43/00, 35/00//C07D498/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K31/537, A61P43/00, 35/00//C07D498/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	U.S., 4645765, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) 24. 2月. 1987 (24. 02. 87), 特に、請求の範囲、EXAMPLE 51等参照, & EP, 166389, A1 & JP, 61-10590, A	1-6
Y	JP, 64-50820, A (藤沢薬品工業株式会社), 27. 2月. 1989 (27. 02. 89) (ファミリーなし)	1-6
A	WO, 98/18953, A1 (藤沢薬品工業株式会社), 7. 5月. 1998 (07. 05. 98) & EP, 943689, A1	1-6

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 13. 06. 00	国際調査報告の発送日 20.06.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 谷尾 忍 4P 9550 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7-9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 7-9 は、PCT規則 39.1(iv) に規定する人の身体の治療による処置方法の発明に該当する。
2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。